

# ETUDE RÉTROSPECTIVE DU BILAN THYROÏDIEN : définition de valeurs de référence pédiatriques

A. LADANG (1), L.VRANKEN (1), F. LUYCKX (2), M-C. LEBRETHON (3), E. CAVALIER (4)

**RÉSUMÉ :** L'établissement de valeurs de référence thyroïdiennes pédiatriques est un élément essentiel dans l'aide au diagnostic des dysfonctionnements thyroïdiens chez l'enfant et l'adolescent. L'influence de l'âge et du sexe sur les concentrations des hormones thyroïdiennes a de nombreuses fois été évoquée. Dans cette étude, nous définissons un nouvel intervalle de référence pédiatrique pour la TSH, la FT3 et la FT4 sur l'analyseur Cobas C6000 (Roche). Pour ce faire, nous avons collecté les données des patients ambulants de 0 à 18 ans de notre institution. Au cours de la première année, les valeurs d'hormones thyroïdiennes fluctuent fortement avant de se stabiliser vers l'âge de 3 ans. Nous comparons également nos résultats à ceux d'une étude prospective de grande ampleur menée au Canada (étude CALIPER).

**MOTS-CLÉS :** Valeurs de référence - Pédiatrie - Bilan thyroïdien

## PEDIATRIC REFERENCE INTERVALS :

### RETROSPECTIVE STUDY ON THYROID HORMONE LEVELS

**SUMMARY :** Defining reference range is an essential tool for diagnostic. Age and sex influences on thyroid hormone levels have been already discussed. In this study, we are defining a new pediatric reference range for TSH, FT3 and FT4 for Cobas C6000 analyzer. To do so, we have taken in account 0 to 18 year old outclinic patients. During the first year of life, thyroid hormone levels change dramatically before getting stabilized around 3 years old. We also compared our results to those obtained in a Canadian large-scale prospective study (the CALIPER initiative).

**KEYWORDS :** Reference range - Pediatric - Thyroid hormone level

## INTRODUCTION

La thyroïde est une glande endocrine responsable de production de la tri-iodothyronine (T3) et de la tétra-iodothyronine (ou thyroxine ou T4). Cette synthèse est réalisée au départ des iodures circulants qui devront subir plusieurs étapes de transformation avant d'obtenir les iodothyronines. La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne tandis que la majorité de la T3 provient de la conversion périphérique de T4 en T3. Lorsque les iodothyronines arrivent dans la circulation, elles sont rapidement couplées à la Thyroxin-Binding Protein (TBG), mais aussi à la Thyroxin-Binding Pré Albumin (TBPA) et l'albumine. Seule la fraction libre des iodothyronines est active. Cette fraction libre n'excède pas 0,04 % pour la T4 et 0,41% pour la T3. La régulation des iodothyronines fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète le Thyrotropin-releasing factor (TRH) qui lui-

même contrôle la sécrétion de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) par l'hypophyse. Les valeurs de T3 libre (FT3) et T4 libre (FT4) agissent sous forme d'un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TRH et TSH.

Le dosage des hormones thyroïdiennes est un élément clé dans le diagnostic des pathologies thyroïdiennes. Dès le plus jeune âge, l'hypothyroïdie caractérisée par une FT4 anormalement basse, le plus souvent corrélée à une Thyroid-stimulating hormone (TSH) élevée (hypothyroïdie primaire) ou plus rarement une TSH basse (hypothyroïdie secondaire), peut entraîner des lésions physiques et cognitives sévères (1). La mise en place d'une thérapeutique appropriée permet de limiter ces retards développementaux (2). L'établissement de valeurs de référence pédiatriques est donc indispensable pour dépister tout dysfonctionnement thyroïdien avec certitude en tenant compte des spécificités de chaque âge.

Plusieurs études ont déjà montré la fluctuation des valeurs de TSH au cours des premières années de vie (3-5). Néanmoins, ces études montrent une grande disparité en termes d'éthnie, d'analyseurs et de répartitions en sous-groupes d'âge. L'étude la plus significative a été menée au Canada (étude CALIPER) sur une très large cohorte de patients sains (6). Cette étude possède plusieurs points forts : il s'agit d'une étude multicentrique, multiethnique pour laquelle de nombreux paramètres biochimiques ont été dosés. Néanmoins, la population canadienne est sensiblement différente de la nôtre.

(1) Assistant biologie clinique, Département de Chimie clinique, Biologie clinique, CHU de Liège, Université de Liège, Liège, Belgique.

(2) Chef de Laboratoire, Hôpital du Bois de l'Abbaye, Seraing, Belgique.

(3) Chef de clinique, Service de pédiatrie, endocrinologie et diabétologie, CHU de Liège, Site Notre-Dame des Bruyères, Liège, Belgique.

(4) Chef de service, Département de Chimie clinique, Biologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgique.

Le bilan thyroïdien a également été évalué pour une population scandinave (5). Bien que plus adaptée en termes de population, cette étude réalisée sur Abbot Architect ne dispose pas de données pour des enfants de moins de 6 mois. Hors, des variations significatives au cours des premiers mois de vie ont déjà été mises en évidence.

Dans le cadre des valeurs de référence, le choix de l'analyseur a une importance primordiale. Dans notre étude, le bilan thyroïdien est réalisé sur Cobas c6000. Cet analyseur utilise une technique d'immunodosage de type sandwich couplée à une détection par électrochimiluminescence. Il n'y a pas à l'heure actuelle de standardisation des méthodes évaluant le bilan thyroïdien (7). Néanmoins, le WG-STFT (Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests), avec l'appui de IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and laboratory medicine), propose différentes procédures pour harmoniser le dosage du bilan thyroïdien (8). Ces méthodes sont basées sur un couplage chromatographie liquide / spectrométrie de masse. Elles ont l'avantage d'être plus spécifiques et plus sensibles, mais sont plus coûteuses et difficilement automatisables. Le WG-STFT a comparé les immunodosages de différents analyseurs avec la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Les résultats ont montré que les immunodosages peuvent parfois présenter un biais, mais qu'ils restent très fiables (9).

Dès lors, le but de notre étude était double: 1) définir les valeurs pédiatriques les plus adaptées à notre population et notre analyseur (Cobas c6000) et 2) obtenir la meilleure répartition en sous-groupes en terme d'âge et de sexe.

## MÉTHODES

Entre janvier 2015 et février 2016, les résultats des dosages de TSH, FT3 et FT4 ont été collectés au départ de la base de donnée du laboratoire. Au total, 2400 protocoles ont été pris en compte parmi les patients ambulants de moins de 18 ans dont les prélèvements ont été effectués au CHU de Liège tous sites confondus. Les biologies sélectionnées avaient comme critère une CRP inférieure à 10 mg/L, une glycémie inférieure à 120 mg/dL et une créatinine inférieure à 1,18 mg/dL. Etant donné qu'une partie de la population était en âge de procréer, il a été considéré, le cas échéant, un taux d'HCG inférieur à 0,6 UI/L. La FT3 n'étant que

peu demandée, notre étude rétrospective s'est déroulée de janvier 2010 à février 2016 pour ce paramètre.

Les sujets ont été répartis entre différents groupes : 0 – 1 mois, 1 – 3 mois, 4 – 6 mois, 7 – 9 mois, 10 – 12 mois, 1 – < 3 ans, 3 – < 5 ans, 5 – < 10 ans, 10 – < 13 ans, 13 – < 15 ans, 15 – < 17 ans. Afin de considérer les effets de la puberté, les groupes ont été aussi répartis entre les sexes à partir de 10 ans. Le caractère normal des sous-groupes a été testé à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnoff. La comparaison entre les sous-groupes a été réalisée au moyen des tests de Mann-Whitney et de Harris and Boyds. Les valeurs de référence à 95 % ont été calculées selon la méthode des percentiles non-paramétriques (CLSI C28-A3). Les outliers ont été exclus selon la méthode de Tukey.

## RÉSULTATS

### 1) VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR LA TSH

Après avoir réparti les données selon les différents sous-groupes, nous n'avons constaté aucune différence statistiquement significative de 3 à 13 ans (Figure 1). Pour ce groupe, nous avons obtenu  $2.7 \pm 1.5$  mUI/L (moyenne  $\pm$  écart-type). Après exclusion des «outliers», les bornes de référence 2.5 – 97.5 % ont donc été définies aux valeurs de 0.8 – 5.1 mUI/L (Tableau I).

A partir de 13 ans, les valeurs de TSH chutent encore légèrement. Les valeurs obtenues sont  $2,1 \pm 1,4$  mUI/L (moyenne  $\pm$  écart-type). Après exclusion des «outliers», les bornes de référence 2,5 – 97,5 % ont donc été définies aux

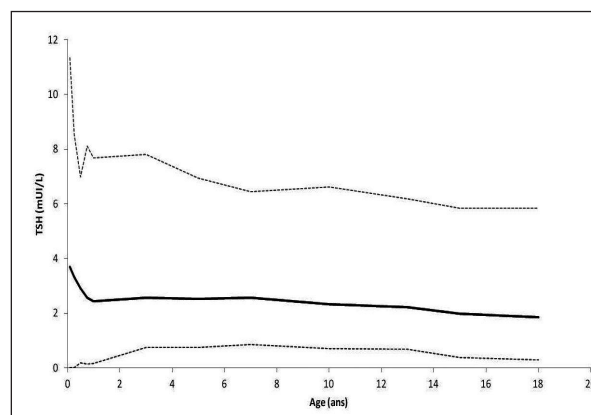


Figure 1. Impact de l'âge sur la TSH : représentation des percentiles 2,5, 50 et 97,5 %

TABLEAU I. INTERVALLES DE RÉFÉRENCE PÉDIATRIQUE POUR LA TSH DOSÉE AVEC L'ANALYSEUR COBAS C6000

TSH	n	Moyenne	Ecart-type	Bornes de référence avec «outliers» potentiels	Bornes de référence sans «outliers» potentiels	Intervalle de confiance
0 - < 3 mois	104	3,9	2,9	0,01 - 10,8	0,01 - 9,4	-
3 mois - < 1 an	264	3,2	2,8	0,1 - 8,5	0,1 - 6,7	0,02 à 0,19 - 6,4 à 7
1 - < 3 ans	113	2,9	1,9	0,7 - 8	0,7 - 5,4	-
3 - < 13 ans	1032	2,7	1,5	0,8 - 6,2	0,8 - 5,1	0,7 à 0,9 - 5 à 7,3
13 - < 18 ans	1068	2,1	1,4	0,4 - 5,7	0,3 - 4,1	0,09 à 0,44 - 3,9 à 4,3

valeurs de 0,3 – 4,1 mUI/L. Ces bornes sont pratiquement identiques aux bornes adultes en place dans notre institution (0,2 – 4,2 mUI/L) (Figure 1).

Nous avons observé une forte variation de la TSH au cours de la première année de vie. Le premier mois, les données obtenues sont  $4,3 \pm 3,2$  mUI/L, avec un percentile 97,5 atteignant 11,3 mUI/L. Nous avons donc décidé de créer un groupe 0 – 2 mois pour lequel les bornes sont 0,01 – 9,4 mUI/L. Pour le reste de la première année (3 mois - < 1 an), les données sont  $3,2 \pm 2,8$  mUI/L (moyenne  $\pm$  écart-type) avec un intervalle de référence 0,1 - 6,7 mUI/L (Figure 1).

Entre 1 et moins de 3 ans, nous avons obtenu des valeurs de  $2,9 \pm 1,9$  mUI/L. Celles-ci ne sont pas statistiquement différentes de celles obtenues pour le groupe de 3 - < 13 ans. Néanmoins, afin de coller au mieux avec les besoins cliniques, nous avons préféré définir une borne spécifique à cette tranche d'âge. L'intervalle de référence est donc 0,7 – 5,4 mUI/L (Tableau I).

## 2) VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR LA FT3 ET LA FT4

De fortes fluctuations des valeurs de FT3 et FT4 ont lieu au cours de la première année de vie (Figure 2 et Figure 3). Dès l'âge d'1 an, la FT3 et la FT4 semblent se stabiliser. Au cours de l'adolescence, on observe une plus grande disparité des valeurs au sein de la population, justifiant, dès lors, la création d'un groupe spécifique. Les valeurs de FT3 et de FT4 étant étroitement liées, nous avons défini les mêmes tranches d'âge au niveau des sous-groupes (Tableau II et Tableau III)

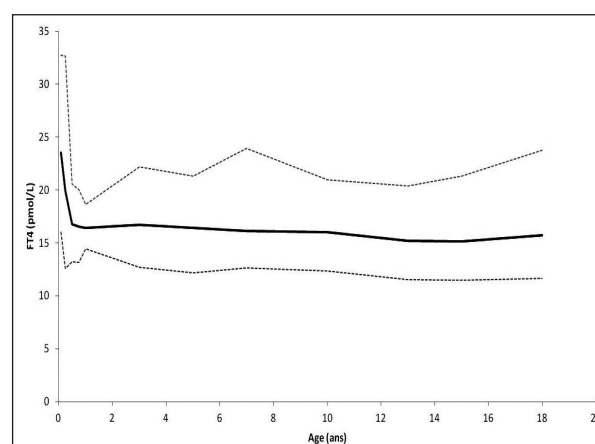


Figure 2. Impact de l'âge sur la FT4 : représentation des percentiles 2,5, 50 et 97,5 %

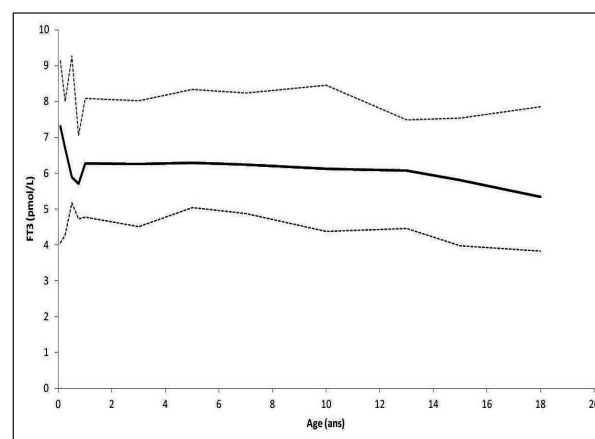


Figure 3. Impact de l'âge sur la FT3 : représentation des percentiles 2,5, 50 et 97,5 %

## DISCUSSION

Dans cet article, nous décrivons l'instauration d'intervalles de référence pédiatriques pour les concentrations sériques de TSH, FT3 et FT4 sur base des résultats obtenus chez

TABLEAU II. INTERVALLES DE RÉFÉRENCE POUR LA FT4 DOSÉE AVEC L'ANALYSEUR COBAS C6000

FT4	n	Moyenne	Ecart-type	Bornes de référence avec «outliers» potentiels	Bornes de référence sans «outliers» potentiels	Intervalle de confiance
0 - < 1 ans	88	19,1	5,6	12 - 23,6	12,6 - 26,4	-
1 - < 3 ans	101	17	2,4	12,5 - 31,4	13 - 20,1	-
3 - < 13 ans	977	16	2,4	12 - 21	12,1 - 20,23	11,8 à 12,3 - 20 à 20,7
13 - < 18 ans	981	16	5	11,5 - 23	11,6 - 20,1	11,3 à 11,9 - 19,9 à 20,5

TABLEAU III. INTERVALLES DE RÉFÉRENCE POUR LA FT3 DOSÉE AVEC L'ANALYSEUR COBAS C6000

FT3	n	Moyenne	Ecart-type	Bornes de référence avec «outliers» potentiels	Bornes de référence sans «outliers» potentiels	Intervalle de confiance
0 - < 1 ans	87	6,6	1,3	4,1 - 9	4,3 - 9	-
1 - < 3 ans	137	6,3	0,8	4,4 - 8,2	5 - 7,5	4,6 à 5,2 - 7,3 à 7,7
3 - < 13 ans	996	6,3	1,5	4,5 - 8,3	4,7 - 7,7	4,6 à 4,9 - 7,6 à 7,8
13 - < 18 ans	1124	5,7	2,3	3,8 - 7,7	3,9 - 7,2	3,8 à 4,1 - 7,1 à 7,3

les patients ambulants de notre institution au départ de mesures effectuées avec l'analyseur Cobas C6000. Les valeurs de référence chez l'adulte ont déjà été largement établies. Les valeurs adultes semblent s'établir vers de l'âge de 13 ans.

Plusieurs études sur les hormones thyroïdiennes en pédiatrie ont déjà été menées, chacune avec leurs forces et leurs faiblesses. L'étude CALIPER (Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference) est considérée comme la référence actuelle en matière d'intervalle pédiatrique (10). Sa grande force est d'avoir collecté un nombre élevé d'échantillons pour chaque sous-groupe d'âge parmi des patients métaboliquement stables se présentant pour des consultations de dentisterie ou d'orthopédie. Néanmoins, le bilan thyroïdien fait partie des analyses pilotes réalisées pour cette étude (6). Ceci implique notamment que les tranches d'âge ont été réparties en 4 tranches de 5 ans sans tenir compte du critère analysé.

Nos différents sous-groupes ont été comparés avec les bornes préconisées par l'étude CALIPER (Tableau IV et Tableau V). En dessous d'un an, 20 à 30% de notre population ne sont pas compris dans la borne des valeurs de référence déterminée pour la TSH. A l'opposé, pour la FT4, toute notre population est comprise dans la borne. Le groupe 0 - < 5 ans, tel

que préconisé par l'étude CALIPER, n'est donc pas adapté à ces paramètres. A partir de 3 ans, les bornes proposées par l'étude CALIPER sont plus proches de celles que nous avons calculées. La borne supérieure est néanmoins toujours plus élevée que la nôtre (Tableau IV).

Un paramètre qui pourrait justifier les discordances entre nos résultats et ceux de l'étude CALIPER est la différence sensible en termes d'ethnies. Issue de l'immigration, la population canadienne est ethniquement plus variée que la nôtre et comprend, outre les caucasiens, des asiatiques et des latino-américains (6). Alors que dans notre institution, les ethnies majoritaires sont caucasiennes, maghrébines et subsahariennes.

Une faiblesse de notre étude est d'avoir considéré des patients ambulants pour lesquels le bilan thyroïdien était demandé. Ce critère inclut les patients avec suspicion d'anomalie thyroïdienne ou requérant un suivi thyroïdien. Il y a donc un biais de sélection dans notre population. Shaw et ses collègues ont investigué l'effet d'une population de patients hospitalisés et comparé leurs données à l'étude CALIPER (11). Ils y définissent des intervalles généralement plus larges que l'étude de CALIPER. A l'opposé, nos bornes sont généralement plus étroites que l'étude CALIPER. Le «gold standard» pour ce genre d'étude reste évidem-

TABLEAU IV. COMPARAISON DE NOTRE POPULATION AVEC LES BORNES DÉFINIES POUR LA TSH PAR KULASINGAM ET AL (6)

TSH	Borne recommandée par Kulasingam et al.	Age de la borne	Pourcentage de la population en dessous de la borne inférieure	Pourcentage de la population en dessous de la borne supérieure
0 - < 3 mois	0,84 - 6,22	0 - < 5 ans	10,4	83,2
3 mois - < 1 ans	0,84 - 6,22	0 - < 5 ans	8,9	90,4
1 - < 3 ans	0,84 - 6,22	0 - < 5 ans	3,6	94
3 - < 13 ans	1,18 - 5,33	5 - < 10 ans	10,3	95,5
13 - < 18 ans	0,64 - 5,37	15 - < 20 ans	5	96,7

TABLEAU V. COMPARAISON DE NOTRE POPULATION AVEC LES BORNES DÉFINIES POUR LA FT4 PAR KULASINGAM ET AL (6)

FT4	Borne recommandée par Kulasingam et al.	Age de la borne	Pourcentage de la population en dessous de la borne inférieure	Pourcentage de la population en dessous de la borne supérieure
0 - < 1 ans	10,90 - 36,30	0 - < 5 ans	0	100
1 - < 3 ans	10,90 - 36,30	0 - < 5 ans	0	100
3 - < 13 ans	10,43 - 27,07	5 - < 15 ans	0,5	99,5
13 - < 18 ans	9,91 - 36,24	15 - < 20 ans	0,2	99,2

ment une étude prospective sur une population non hospitalière, par exemple des enfants scolarisés.

La question de la catégorisation des données par tranches d'âge est un point difficile pour les études pédiatriques. En effet, dans la vaste majorité des cas, les tranches d'âge sont définies arbitrairement ou d'après d'anciennes études (4, 6). Des tests tels que Mann-Whitney permettent alors de savoir si les deux populations sont statistiquement différentes. Le test de Harris et Boyd a été spécifiquement créé pour définir les besoins de catégorisation en sous-groupes dans le cadre de valeurs de référence de populations gaussiennes (12). Ce modèle est principalement basé sur la différence entre les moyennes (13). Ce modèle semble néanmoins très exigeant. Si nous n'avions utilisé que ce modèle, tous les groupes auraient été fusionnés, y compris les enfants de moins d'1 an.

La question d'un possible effet du sexe sur le bilan thyroïdien a plusieurs fois déjà été évoquée sans qu'un consensus clair ne se dégage (3, 14, 15). Dans notre étude, nous n'avons testé l'impact du sexe que pour la TSH des groupes entre 10 et 18 ans, sans qu'aucune véritable variation liée au sexe ne soit observée.

L'hypothyroïdie fruste chez l'enfant est définie par une valeur de TSH supérieure à la normale avec une FT4 normale (16). Beaucoup d'études pédiatriques n'utilisent pas la valeur de 2,5 mUI/L établie chez l'adulte. Il n'existe pas de consensus clair quand au besoin de traiter les enfants ayant une TSH comprise entre 5 et 10 mUI/L (17). En outre, les bornes de références étant établies pour représenter 95 % de la population, une valeur de TSH comprise entre 5 et 10 mUI/L peut être le reflet d'un patient se trouvant dans les 2,5 derniers pourcents de la population. D'une manière générale, face à des valeurs de TSH élevée, il est essentiel de compléter le bilan thyroïdien par un dosage éventuel des anticorps (anti-TPO et anti-thyroglobuline), de l'iodurie et de l'imagerie en tenant compte de la clinique. La décision de traiter ou non reste prioritairement du domaine de la clinique et un contrôle du bilan thyroïdien est préconisé 6 mois plus tard.

Plusieurs articles traitent d'une augmentation des valeurs de FT3 (et/ou T3) ainsi que de la TSH chez les enfants et adolescents obèses (18-20). Marras et al. montrent également une corrélation entre l'indice de masse corporelle et la TSH (18). Pour Marras et al (18), ainsi que pour Stichel et al. (19), la prévalence de valeurs anormales d'hormones thyroïdiennes



est comprise entre 10 et 20 % de la population obèse. Néanmoins, ces articles n'investiguent que peu les liens de causalités entre obésité et hormones thyroïdiennes, et l'absence de pathologies thyroïdiennes n'est pas systématiquement exclue (18,19). Marras et al. montrent, toutefois, que des modifications du style de vie suffisent parfois à stabiliser les valeurs d'hormones thyroïdiennes (18). Face à une augmentation des valeurs d'hormones thyroïdiennes chez un patient obèse, la clinique a donc un rôle primordial dans le diagnostic des pathologies thyroïdiennes.

## CONCLUSION

Notre étude renforce le besoin d'intervalles de référence en pédiatrie. Ces bornes doivent être adaptées à la population de l'institution ainsi qu'à l'analyseur employé. Dans les cas du bilan thyroïdien, il est impératif d'être particulièrement attentif aux bornes utilisées pour les enfants de moins de 3 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

- Hong, T, Paneth, N.— Maternal and Infant Thyroid Disorders and Cerebral Palsy. *Semin Perinatol*, 2008, **32**, 438-445.
- Grosse SD, Van Vliet G.— Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism : how much and at what level? *Arch Dis Child*, 2011, **96**, 374-379.
- Soldin OP, Jang M, Guo T, et al.— Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine. *Thyroid*, 2009, **19**, 699-702.
- Kapelari K, Krichlechner C, Hogler W, et al.— Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood : a retrospective study. *BMC Endocr Disord*, 2008, **8**, 15.
- Aldrimer M, Ridefelt P, Rödö P, et al.— Reference intervals on the Abbot Architect for serum thyroid hormones, lipids and prolactin in healthy children in a population-based study. *Scand J Clin Lab Investig*, 2012, **72**, 326-332.
- Kulasingam V, Jung B, Blasutig I, et al.— Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas 6000 analyzer. A CALIPER pilot study. *Clin Biochem*, 2010, **43**, 1045-1050.
- Thienpont LM, Faix JD, Beastall G.— Standardization of FT4 and harmonization of TSH measurements. A request for input from endocrinologists and other physicians. *Clin Endocrinol*, 2016, **84**, 305-306.
- Thienpont LM, Beastall G, Christofides N, et al.— Proposal of a candidate international conventional reference measurement procedure for free thyroxine in serum. *Clin Chem Lab Med*, 2007, **45**, 934-936.
- Thienpont LM, Van Uytendange K, Beastall G, et al.— Report of the IFCC Working Group for standardization of thyroid function tests; Part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. *Clin Chem*, 2010, **56**, 912-920.
- Colantonio DA, Kiriakopoulou L, Chan M, et al.— Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*, 2012, **58**, 854-868.
- Shaw JLV, Cohen A, Konforte D, et al.— Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: A comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin Biochem*, 2014, **47**, 166-172.
- Harris EK, Boyd JC.— On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem*, 1990, **36**, 265-270.
- Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, et al.— Objective criteria for partitioning Gaussian-distributed reference values into subgroups. *Clin Chem*, 2002, **48**, 338-352.
- Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, et al.— Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*, 2001, **39**, 973-979.
- Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J.— Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem*, 2004, **37**, 328-330.
- Bona G, Prodam F, Monzani A.— Subclinical hypothyroidism in children: Natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013, **5**, 23-28.
- Gawlik A, Such K, Dejner A, et al.— Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: Is it clinically relevant? *Int J Endocrinol*, 2015, 2015, 691.071. doi: 10.1155 / 2015/691071
- Marras V, Casini M, Pilia S, et al.— Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatrics*, 2010, **73**, 193-197.
- Stichel H, l'Allemand D, Grüters A.— Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res*, 2000, **54**, 14-19.
- Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, et al.— The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *J Natl Med Assoc*, 2007, **99**, 773-776.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr E. Cavalier, Service de Chimie Clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.  
Email : etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be